

## Skin preparations

Publication number:	CN1347312	Also published as:
Publication date:	2002-05-01	EP1166766 (A1)
Inventor:	MASAHIDE HOSHINO (JP); YOSHIYA SUGAI (JP); AKIYO KAMEYAMA (JP)	WO0061097 (A1)
Applicant:	KAO CORP (JP)	US6685953 (B1)
Classification:	A61K8/42; A61Q5/00; A61Q5/02; A61Q17/00; A61Q18/00; C07C233/18; C07C233/20; A61K9/30; A61Q5/05; A61Q5/02; A61Q17/00; A61Q19/00; C07C233/00; (IPC1-7): A61K7/48; A61K7/00; A61K7/06; C07C233/18	TW262916B (B)
+ Europeans:	C07C233/20; A61K8/42; A61Q5/00; A61Q5/02; A61Q17/00; A61Q19/00; C07C233/18	CN1177579C (C)
Application number:	CN20006006462 20000308	
Priority number(s):	JP19990101076 19990408	

[Report a data error here.](#)

Abstract not available for CN1347312.

Abstract of corresponding document: EP1166756

The present invention relates to a dermatologic preparation containing a diamide derivative represented by the following formula (1) <CHEM> (wherein, R<1> represents a linear or branched hydrocarbon group having 1 to 22 carbon atoms which may be substituted by one or more hydroxy and/or alkoxy groups, R<2> represents a linear or branched divalent hydrocarbon group having 1 to 12 carbon atoms, and R<3> represents a linear or branched divalent hydrocarbon group having 1 to 42 carbon atoms). This diamide derivative (1) is capable of fundamentally improving the water retention capacity and barrier functions of the horny layer. It excels in miscibility and mixing stability and can be prepared efficiently at a low cost.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl?

A61K 7/48

A61K 7/00 A61K 7/06

C07C233/18

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00806462.8

[43] 公开日 2002 年 5 月 1 日

[11] 公开号 CN 1347312A

[22] 申请日 2000.3.8 [21] 申请号 00806462.8

[30] 优先权

[32] 1999.4.8 [33] JP [31] 101076/99

[36] 国际公布 PCT/JP00/01383 2000.3.8

[37] 国际公告 WO00/61097 日 2000.10.19

[38] 进入国家阶段日期 2001.10.19

[71] 申请人 花王株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 星野匡秀 曾井由也 龟山明代

齐藤裕映 西泽义则 高木丰

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

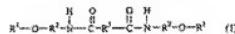
代理人 杨宏军

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 皮肤制剂

[57] 摘要

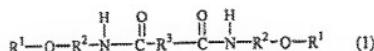
本发明涉及一种皮肤制剂，其包含由通式(1)代表的二酰胺衍生物：(其中，R<sup>1</sup>代表含 1-22 个碳原子的直链烃基或支链烃基，其可以被一个或多个羟基和/或烷氧基取代，R<sup>2</sup>代表含 1-12 个碳原子的直链或支链二价烃基，R<sup>3</sup>代表含 1-42 个碳原子的直链或支链的二价烃基)。此二酰胺衍生物(1)能够从根本上提高角质层的屏障功能和水保留体积，其溶混性和混合稳定性极好，且可以低成本有效地制备。



ISSN 1008-4274

## 权利要求书

1. 一种皮肤制剂，其包含由下列通式（1）代表的二酰胺衍生物：

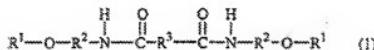


其中， $\text{R}^1$  代表含 1-22 个碳原子的直链烃基或支链烃基，其可以被一个或多个羟基和/或烷氧基取代， $\text{R}^2$  代表含 1-12 个碳原子的直链或支链的二价烃基， $\text{R}^3$  代表含 1-42 个碳原子的直链或支链的二价烃基。

2. 根据权利要求 1 的皮肤制剂，其是一种化妆制剂。

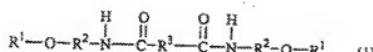
3. 根据权利要求 1 或 2 的皮肤制剂，其中  $\text{R}^1$  代表含 1-22 个碳原子的直链烷基或支链烷基，其可以具有 1-3 个选自羟基和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基的取代基， $\text{R}^2$  代表含 1-12 个碳原子的直链或支链的烃基， $\text{R}^3$  代表具有 1-4 个双键的亚烷基或亚烯基，该亚烷基或亚烯基可以是直链的或支链的，并具有 2-34 个碳原子。

4. 一种湿润剂，包含作为有效成分的，由下列通式（1）代表的二酰胺衍生物：



其中， $\text{R}^1$  代表含 1-22 个碳原子的直链烃基或支链烃基，其可以被一个或多个羟基和/或烷氧基所取代， $\text{R}^2$  代表含 1-12 个碳原子的直链或支链的二价烃基， $\text{R}^3$  代表含 1-42 个碳原子的直链或支链的二价烃基。

5. 一种皮肤屏障功能增强剂，包含作为有效成分的，由下列通式（1）代表的二酰胺衍生物：

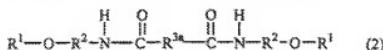


其中， $\text{R}^1$  代表含 1-22 个碳原子的直链烃基或支链烃基，其可以被一个或

01.10.19

多个羟基和/或烷氨基取代，R<sup>2</sup>代表含1-12个碳原子的直链或支链的二价烃基，R<sup>3</sup>代表含1-42个碳原子的直链或支链的二价烃基。

6. 一种由下列通式(2)代表的二酰胺衍生物：



其中，R<sup>1</sup>代表含1-22个碳原子的直链烃基或支链烃基，其可以被一个或多个羟基和/或烷氨基取代，R<sup>2</sup>代表含1-12个碳原子的直链或支链的二价烃基，R<sup>3a</sup>代表具有1-4个双键的亚烷基或亚烯基，该亚烷基或亚烯基可以是直链的或支链的，并具有11-42个碳原子。

7. 根据权利要求6的二酰胺衍生物，其中R<sup>1</sup>代表含1-22个碳原子的直链烷基或支链烷基，其可以具有1-3个选自羟基和C<sub>1-6</sub>烷氨基的取代基，R<sup>2</sup>代表含1-12个碳原子的直链或支链的亚烷基，R<sup>3a</sup>代表含1-4个双键的亚烷基或亚烯基，该亚烷基或亚烯基可以是直链的或支链的，并具有12-34个碳原子。

## 说 明 书

## 皮肤制剂

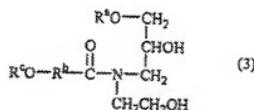
## 技术领域

本发明涉及一种皮肤制剂，它能够发挥极好的，保持角质层正常的屏障功能，恢复并增强受损的屏障功能，提高角质层的水保留，和治疗皮肤皲裂的作用；和具有这种作用的新的酰胺衍生物。

## 背景技术

当角质层的屏障功能和水保留体积由于某些内在的和外在的原因而减弱时，皮肤会患上疾病，如皲裂和老化的加速。因此，保持和增强角质层的屏障功能和水保留体积对于我们健康的日常生活是非常重要的。

此前，本发明人提出了包含由下列通式（3）所代表的酰胺衍生物的皮肤制剂：



（其中， $\text{R}^a$  代表含 10-40 个碳原子的，直链或支链的，饱和的或不饱和的烃基， $\text{R}^b$  代表含 3-39 个碳原子的直链或支链的二价烃基， $\text{R}^c$  代表氢原子，含 10-40 个碳原子的，直链或支链的，饱和或不饱和的烃基或酰基），作为一种皮肤制剂，它能够从根本上提高（保持，增强）角质层的屏障功能（日本公开特许公报（Kokai）第 4-128256）。

虽然这些酰胺衍生物发挥了上述极好的作用，它们仍然在溶混性和混合稳定性上包含某些问题，因为它们通常不具有在基质中的充足的溶解性和溶液稳定性。此外，这种酰胺衍生物制剂要求多级反应，不可避免地引起它们生产成本的增加。

因此，本发明的一个目的是提供一种化合物，它能够从根本上提高角

质层的屏障功能和水保留体积，能够提高溶混性或混合稳定性，且可以低成本有效地得到；和一种皮肤制剂，其包含上述化合物并，通过保持和增强角质层的屏障功能和水保留体积，发挥预防或治疗皮肤疾病如破裂，由于其渗透的组分而保护毛发，改善毛发的触摸感觉，和预防或治疗头皮破裂的作用。

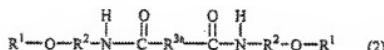
### 发明内容

本发明提供一种皮肤制剂，湿润剂或皮肤-屏障-功能增强剂，其包含由下列通式（1）所代表的二酰胺衍生物：



（其中， $\text{R}^1$  代表含 1-22 个碳原子的直链烃基或支链烃基，其可以被一个或多个羟基和/或烷氧基所取代， $\text{R}^2$  代表含 1-12 个碳原子的直链或支链二价烃基， $\text{R}^3$  代表含 1-42 个碳原子的直链或支链二价烃基）。

本发明还提供一种由下列通式（2）所代表的二酰胺衍生物：



（其中， $\text{R}^1$  代表含 1-22 个碳原子的直链烃基或支链烃基，其可以被一个或多个羟基和/或烷氧基所取代， $\text{R}^2$  代表含 1-12 个碳原子的直链或支链二价烃基， $\text{R}^{3a}$  代表具有 1-4 个双键的亚烷基或亚烯基，该亚烷基或亚烯基可以是直链的或支链的，并具有 11-42 个碳原子）。

### 实现本发明的最佳方式

在二酰胺衍生物（1）和（2）中，作为  $\text{R}^1$  优选的是直链或支链的  $\text{C}_{1-22}$  烷基，其可以具有 1-3 个选自羟基和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基的取代基。其中， $\text{C}_{1-18}$  烷基， $\text{C}_{1-18}$  —或二—羟烷基， $(\text{C}_{1-6}\text{ 烷氧基}-\text{取代的})-(\text{C}_{1-18}\text{ 烷基})$ ，和  $(\text{羟基}-\text{和 } \text{C}_{1-6}\text{ 烷氧基}-\text{取代的})-(\text{C}_{1-18}\text{ 烷基})$  是优选的，其中  $\text{C}_{1-18}$  烷基， $\text{C}_{2-12}$

一或二-羟烷基, ( $C_{1-6}$  烷氧基-取代的) - ( $C_{2-12}$  烷基), 和 (羟基-和  $C_{1-6}$  烷氧基-取代的) - ( $C_{2-12}$  烷基) 是更优选的。特殊的实例包括甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 己基, 十二烷基, 2-甲基丙基, 2-乙基己基, 甲基-支链的异硬脂酰基, 2-羟乙基, 9-羟壬基, 2, 3-二羟丙基, 2-甲氧乙基, 2-羟基-3-甲氧丙基和 9-甲氧壬基。其中, 2-羟乙基, 甲基, 十二烷基, 和 2-甲氧乙基是更优选的。

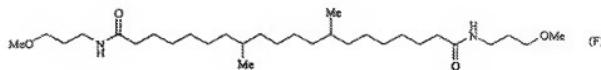
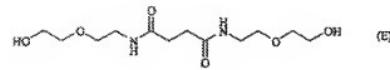
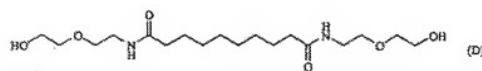
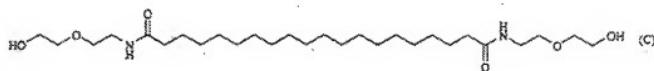
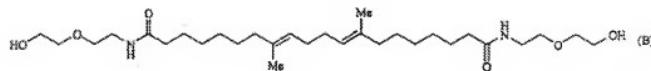
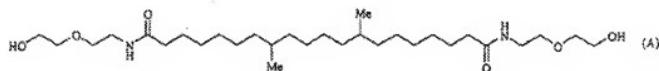
作为  $R^2$ , 直链或支链的  $C_{1-12}$  亚烷基是优选的, 直链或支链的  $C_{2-6}$  亚烷基是更优选的。特殊的实例包括 1, 2-亚乙基, 三亚甲基, 四亚甲基, 五亚甲基, 六亚甲基, 甲基亚甲基, ((1, 1-) 亚乙基), 1-甲基亚乙基, 2-甲基亚乙基, 1-甲基三亚甲基, 2-甲基三亚甲基, 1, 1-二甲基亚乙基和 2-乙基三亚甲基, 其中亚乙基和三亚甲基是更优选的。

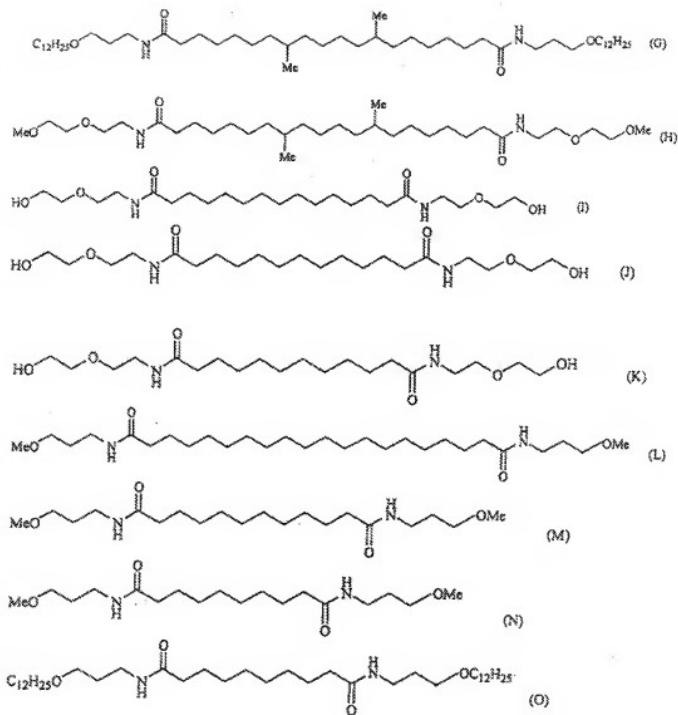
在通式 (1) 中, 作为  $R^3$ , 含 2-34 个碳原子的直链或支链二价烃基是优选的, 该具有 1-4 个双键的亚烷基和亚烯基可以是直链的或支链的, 并具有 2-34 个碳原子, 特别地, 直链或支链的, 具有 1-4 个双键且含 2-24 个碳原子的亚烷基和亚烯基是更优选的。特殊的实例包括 1, 2-亚乙基, 三亚甲基, 四亚甲基, 六亚甲基, 七亚甲基, 八亚甲基, 十亚甲基, 十一亚甲基, 十二亚甲基, 十三亚甲基, 十四亚甲基, 十六亚甲基, 十八亚甲基, 二十三亚甲基, 二十六亚甲基, 三十亚甲基, 1-甲基亚乙基, 2-乙基三亚甲基, 1-甲基七亚甲基, 2-甲基七亚甲基, 1-丁基六亚甲基, 2-甲基-5-乙基七亚甲基, 2, 3, 6-三甲基七亚甲基, 6-乙基十亚甲基, 7-甲基十四亚甲基, 7-乙基十六亚甲基, 7, 12-二甲基十八亚甲基, 8, 11-二甲基十八亚甲基, 7, 10-二甲基-7-乙基十六亚甲基, 1-十八亚乙基, 9, 10-二辛基十八亚甲基, 8, 9-二壬基十六亚甲基, 亚乙烯基, 1-十八碳烯亚乙基, 7, 11-十八碳二烯基, 7-乙烯基-9-十六亚甲基, 7, 12-二甲基-7, 11-十八碳二烯基, 8, 11-二甲基-7, 11-十八碳二烯基, 9, 10-二辛基-7, 11-十八碳二烯基和 8, 9-二壬基-6, 10-十六碳二烯基。其中, 7, 12-二甲基十八亚甲基, 7, 12-二甲基-7, 11-十八碳二烯基, 十八亚甲基, 八亚甲基, 十亚甲基, 十一亚甲基, 和十三亚甲基是更优选的。

在通式(2)中，作为  $R^{3a}$ ，优选的是具有1-4个双键的亚烷基和亚烯基，其可以是直链或支链的，并具有12-34个碳原子，直链或支链的具有1-4个双键并含12-24个碳原子的亚烷基和亚烯基是更优选的。其中，7, 12-二甲基十八亚甲基，7, 12-二甲基-7, 11-十八碳二烯基，十八亚甲基，和十三亚甲基是更优选的。

在本发明的二酰胺衍生物(2)中，特别优选的是通式(2)的化合物，其具有，作为  $R^1$ ，  $R^2$  和  $R^{3a}$ ，在上述更优选范围内分别组合的基团。在用于本发明皮肤制剂的二酰胺衍生物(1)中，特别优选的是通式(1)的化合物，其具有，作为  $R^1$ ，  $R^2$  和  $R^3$ ，在上述更优选范围内分别组合的基团。

用于本发明皮肤制剂的二酰胺衍生物(1)的特别优选的实施例包括：

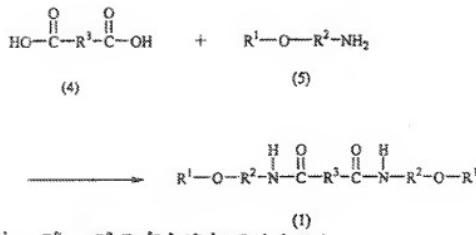




本发明二酰胺衍生物（2）的特别优选的实施例包括上述化合物(A)–(C), (F)–(J)和(L)。

用于本发明皮肤制剂的二酰胺衍生物（1）可以用已知的酰胺合成方法来制备。一种制备方法，例如，根据下列反应流程可以低成本有效地生产它们。

01.10.19



通过使相应的羧酸(4)或其反应衍生物(酯, 酰基卤或酸酐)和胺(5)缩合, 目标的二酰胺衍生物(1)是可以有效得到的。此缩合反应优选在有或没有脱水剂如二环己基碳二亚胺, 或碱, 例如, 碱金属氢氧化物如氢氧化钾或氢氧化钠, 碱土金属氢氧化物如氢氧化钙, 碱金属碳酸盐如碳酸钾, 碱土金属碳酸盐如碳酸钙, 碱金属醇化物如甲醇钠, 乙醇钠或叔-丁醇钾或叔胺如三乙胺或吡啶存在下, 在正常压力至1.3Pa的减压, 室温至250°C的条件下进行。根据缩合反应, 优选使用过量的胺(5), 更特别地是, 2个当量或更多的二羧酸(4)或其反应衍生物。对于快速的反应进展来说, 优选在除去, 系统外的, 反应所生成的水或醇的时候进行反应。这样, 二酰胺衍生物(1)可以用已知的方法如用水清洗, 色谱柱, 蒸馏, 结晶, 重结晶或粉化处理来纯化。因为以这种方式得到的二酰胺衍生物(1)具有渗透进角质层的效果, 由此保持和提高角质层的屏障功能和水保留体积, 它作为湿润剂或皮肤-屏障-功能增强剂是有益的。

本发明的皮肤制剂是通过在皮肤制剂通常使用的基质(载体)中加入酰胺衍生物(1)而得到的。它们可以通过用已知的方法混合必需的原料而制备。

本发明的皮肤制剂可以大致分为医用皮肤制剂和取决于其应用的化妆品。医用皮肤制剂的实施例包括各种软膏剂, 其包含药学上的有效成分。这些软膏剂可以包含油性基质或O/W或W/O乳液基质。对于油性基质没有特别的限制, 其实施例包括植物油, 动物油, 合成油, 脂肪酸和天然和合成的甘油酯。对于药学上的有效成分没有特别的限制, 根据需要,

01.10.19

其实，例包括镇痛抗炎剂，止痒剂，杀菌剂，收敛剂，皮肤软化剂和激素。

当本发明的皮肤制剂用作化妆品（包括皮肤化妆品和毛发化妆品）时，基本成分，即，二酰胺衍生物（1），可以任意地与通常使用的含油组分，表面活性剂，湿润剂，紫外线吸收剂，增白剂，抗皱纹组分，醇，螯合剂，PH调节剂，防腐剂，增稠剂，着色剂和香料混合。

这些化妆品可以配制成各种形式如W/O 和 O/W 乳液化妆品，面霜，化妆用的乳状洗剂，化妆用的洗剂，油性化妆品，唇膏，粉底，洗浴剂，皮肤清洁剂，指甲处理剂和毛发化妆品。对于毛发化妆品没有特别的限制，实施例包括毛发滋补剂，毛发梳理剂，毛发漂洗剂，毛发处理剂，毛发调理剂，毛发定型剂，香波，毛发营养剂，和毛发生长促进剂。

虽然对于本发明皮肤制剂中的二酰胺衍生物（1）的含量没有特别的限制。对于乳液型皮肤制剂来说，优选占整个组合物的 0.001-50 重量%（以下用%简单地描述）。对于含液态烃如角鲨烷作为基质的油性皮肤制剂来说，优选占整个组合物的 0.01-50%。0.01-20% 是特别优选的。特别地，为了皲裂的预防或治疗，优选加入 0.1-20%。皮肤制剂作为皮肤化妆品的用途是特别优选的。

当本发明的皮肤制剂作为医用皮肤制剂或皮肤化妆品使用时，可以加入表面活性剂如非离子表面活性剂，阴离子表面活性剂，阳离子表面活性剂和两性表面活性剂。其中，非离子表面活性剂如聚氧乙烯烷基醚，聚氧乙烯脂肪酸酯，脱水山梨糖醇脂肪酸酯，聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，脂肪酸一甘油酯和甘油醚是优选的。它的含量，优选占整个制剂的 0.01-20%，特别优选占 0.1-10%。

虽然对于本发明毛发化妆品中的二酰胺衍生物（1）的含量没有特别限制，对于香波优选占 0.001-5%，对于漂洗剂，处理剂，调理剂，或定型剂优选占 0.1-20%，对于毛发液体或毛发滋补剂优选占 0.01-5%。

本发明的毛发化妆品可以包含表面活性剂如阴离子表面活性剂，阳离子表面活性剂，非离子表面活性剂，和两性离子表面活性剂和此外，通常用于毛发化妆品的组分。当本发明的毛发化妆品是香波时，它可以包

含，作为主要的活性成分，阴离子表面活性剂如烷基醚硫酸盐，烷基硫酸盐或链烯烃磺酸盐。其含量，优选占整个组合物的 5-30%，特别优选占 10-20%。

当本发明的化妆品是毛发漂洗剂，调理剂，毛发处理剂或毛发定型剂时，它可以包含阳离子表面活性剂如一-或二-（长链烷基）季铵盐，非离子表面活性剂如聚氧乙烯烷基或烯基醚，或油/脂肪如液态石蜡，以给予毛发良好的触摸感觉。阳离子表面活性剂或非离子表面活性剂的含量优选占整个组合物的 0.1-5%，特别优选占 0.5-20%。

当毛发化妆品是毛发液体或毛发滋补剂时，它可以包含非离子表面活性剂如聚氧乙烯。非离子表面活性剂的含量优选占整个组合物的 0.01-20%，特别优选占 0.1-5%。

含二酰胺衍生物（1）的本发明的毛发化妆品或皮肤化妆品可以配制成含水溶液，乙醇溶液，乳液，混悬液，凝胶，固体，气溶胶或粉末的形式，而没有任何限制。

### 实施例

#### 制备实施例 1

##### 化合物（A）的制备

在装有搅拌器，氮气进口管和蒸馏管的烧瓶中，加入 150g 二甲基 8, 13-二甲基-二十烷二酸酯（“IPS-22M”，Okamura Seiyu 的产品），159g 的二甘醇胺和 7.5g 的甲醇钠。在减压（20torr）140℃的条件下搅拌 5 小时，直到蒸馏掉附带产生的甲醇。反应完成之后，在减压条件下蒸馏掉多余的二甘醇胺。用水清洗残留物，由此得到 200g（产率：98%）的标题化合物。最终的化合物 1（A）具有下列物理性能：

无色的膏状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.67-0.91 (m, 6H), 0.93-1.58 (m, 26H), 1.59-1.76 (m, 4H), 2.17 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.72-3.12 (m, 2H), 3.33-3.52 (m, 4H), 3.52-3.64 (m, 8H), 3.65-3.85 (m, 4H), 6.13-6.56 (m, 2H).

#### 制备实施例 2-15

除了使用表 1 或 2 中列出的化合物作为二羧酸(4)或其反应衍生物和胺(5)之外, 用与实施例 1 相同的方法制备, 得到化合物(B)-(O)。这些原料和二酰胺衍生物的物理性能在表 1 和 2 中列出。

表 1

制备 的二 酰胺 衍生物	二酰胺(4)或其反应衍生 物	胺(5)	物理性能
制备 实施 例 2 (B)	二甲基 7,12-二甲基- 7,11-十八碳二烯-1,18- 二羧酸酯(“IPU-22MM” Okamura Seiyu 的产品)	二甘醇胺	无色的膏状物 <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.05-1.45 (m, 16H), 1.45- 1.72 (m, 8H), 1.79-2.08 (m, 8H), 2.14 (J=7.8Hz, 4H), 2.83-3.15 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 4H), 3.47-3.61 (m, 8H), 3.61-3.78 (m, 4H), 4.52-5.19 (m, 2H), 5.26-5.58 (m, 2H).
制备 实施 例 3 (C)	二甲基二十烷二羧酸 (“SL-20MM”, Okamura Seiyu 的产品)	二甘醇胺	白色晶体, 熔点: 135°C <sup>1</sup> H-NMR (MeOH-d <sub>4</sub> , δ): 1.18-1.44 (m, 29H), 1.48- 1.71 (m, 4H), 2.18 (J=7.4Hz, 4H), 3.31-3.43 (m, 4H), 3.48-3.60 (m, 8H), 3.60-3.71 (m, 4H), 4.49-4.68 (m, 2H).
制备 实施 例 4 (D)	二甲基癸二羧酸	二甘醇胺	白色固体, 熔点: 107°C <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.22-1.40 (m, 8H), 1.54- 1.72 (m, 4H), 2.18 (J=7.2Hz, 4H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 4H), 3.54-3.70 (m, 8H), 3.70-3.89 (m, 4H), 6.13-6.30 (m, 2H).
制备 实施 例 5 (E)	二甲基琥珀酸酯	二甘醇胺	白色晶体, 熔点: 85°C <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.52 (s, 4H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.50-3.64 (m, 8H), 3.64-3.88 (m, 4H), 7.12-7.33 (m, 2H).
制备 实施 例 6 (F)	二甲基 8,13-二甲基二十 烷二羧酸酯(“IPS-22MM” Okamura Seiyu 的产品)	3-甲氨基- 丙胺	无色的膏状物 <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.87-0.95 (m, 8H), 1.00-1.48 (m, 26H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.70-1.88 (m, 4H), 2.14 (J=7.2Hz, 4H), 3.23-3.41 (m, 10H), 3.41- 3.58 (m, 4H), 5.96-6.20 (m, 2H).
制备 实施 例 7 (G)	二甲基 8,13-二甲基二十 烷二羧酸酯(“IPS-22MM” Okamura Seiyu 的产品)	3-十二烷 氨基-丙胺	白色晶体, 熔点: 36°C <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.64-0.98 (m, 12H), 0.98- 1.46 (m, 62H), 1.46-1.70 (m, 8H), 1.70-1.88 (m, 4H), 2.14 (J=7.2Hz, 4H), 3.26-3.47 (m, 8H), 3.47-3.61 (m, 4H), 6.09-6.34 (m, 2H).
制备 实施 例 8 (H)	二甲基 8,13-二甲基二十 烷二羧酸酯(“IPS-22MM” Okamura Seiyu 的产品)	2-(2-甲氨 基-乙氧 基)-乙胺	无色的膏状物 <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.69-0.86 (m, 8H), 0.93- 1.41 (m, 26H), 1.49-1.68 (m, 4H), 2.27 (J=7.2Hz, 4H), 3.36 (s, 8H), 3.40- 3.68 (m, 16H), 5.88-6.06 (m, 2H).

表 2

	制备的二酰胺衍生物	二羧酸(4)或其反应衍生物	胺(5)	物理性能
制备 实施 例 9	化合物 (I)	二甲基十五烷二酸酯	二甘醇胺	白色晶体, 熔点: 127°C <sup>1</sup> H-NMR (MeOH-d <sub>4</sub> , δ): 1.20-1.45 (m, 18H), 1.45-1.75 (m, 4H), 2.18 (t, J=7.4Hz, 4H), 3.25-3.45 (m, 8H), 3.52 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.60-3.75 (m, 4H), 4.60-4.70 (m, 2H).
制备 实施 例 10	化合物 (J)	二甲基巴西酸酯	二甘醇胺	白色晶体, 熔点: 120°C <sup>1</sup> H-NMR (MeOH-d <sub>4</sub> , δ): 1.20-1.45 (m, 14H), 1.50-1.70 (m, 4H), 2.18 (t, J=7.4Hz, 4H), 3.25-3.45 (m, 8H), 3.52 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.60-3.75 (m, 4H), 4.60-4.70 (m, 2H).
制备 实施 例 11	化合物 (K)	二甲基十二烷二酸酯	二甘醇胺	白色固体, 熔点: 118°C <sup>1</sup> H-NMR (MeOH-d <sub>4</sub> , δ): 1.20-1.45 (m, 12H), 1.45-1.75 (m, 4H), 2.18 (t, J=7.4Hz, 4H), 3.25-3.45 (m, 8H), 3.52 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.60-3.75 (m, 4H), 4.60-4.70 (m, 2H).
制备 实施 例 12	化合物 (L)	二甲基二十烷二酸酯	3-甲氨基-丙胺	白色晶体, 熔点: 134°C <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.15-1.40 (m, 32H), 1.52-1.70 (m, 4H), 1.77 (quintet, J=6.1Hz, 4H), 2.15 (t, J=7.6Hz, 4H), 3.30-3.43 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.48 (t, J=5.7Hz, 4H), 5.80-6.10 (m, 2H).
制备 实施 例 13	化合物 (M)	二甲基十二烷二酸酯	3-甲氨基-丙胺	白色晶体, 熔点: 129°C <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.15-1.40 (m, 12H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.15 (t, J=6.1Hz, 4H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.48 (t, J=5.6Hz, 4H), 5.95-6.05 (m, 2H).
制备 实施 例 14	化合物 (N)	二甲基癸二酸酯	3-甲氨基-丙胺	白色晶体, 熔点: 125°C <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.20-1.45 (m, 8H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.71-1.90 (m, 4H), 2.15 (t, J=7.5Hz, 4H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.48 (t, J=5.8Hz, 4H), 6.00-6.20 (m, 2H).
制备 实施 例 15	化合物 (O)	二甲基癸二酸酯	3-十二烷 氨基-丙胺	白色晶体, 熔点: 134°C <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.80-1.00 (m, 6H), 1.15-1.45 (m, 44H), 1.65-1.70 (m, 8H), 1.76 (quintet, J=6.1Hz, 4H), 2.13 (t, J=7.6Hz, 4H), 3.30-3.48 (m, 8H), 3.52 (t, J=5.7Hz, 4H), 6.05-6.25 (m, 2H).

## 制备实施例 16

在装有搅拌器, 氮气进口管和蒸馏管的烧瓶中, 加入 537g 的 8, 13-二甲基-二十烷二酸 (“IPS-22”, Okamura Seiyu 的产品), 接着在 180 °C 的氮气流中, 在搅拌的条件下滴加 381g 的二甘醇胺超过 4 小时。在相同的条件下饱和 4 小时之后, 在 200°C 下进行 4 小时的进一步饱和。上

01.10.19

述滴加和饱和是在氮气流中进行的，直到蒸馏掉附带产生的水。反应完成之后，通过在减压下蒸馏和蒸发除去多余的二甘醇胺。在分子蒸馏设备中，低沸点物质在 200°C 和 0.7Pa 的条件下被除去，由此得到 680g (产率：86%) 的粗化合物 (A)，其为浅黄色的膏状物。主要为了脱色，在 20.0g 的乙醇中溶解 20g 化合物，在最终的溶液中加入 0.40g 活性炭，接着在 80 °C 搅拌 2 小时。滤去活性炭，在减压下浓缩残留物，由此得到 19.9g 的化合物 (A)，其为无色的膏状物。

#### 制备实施例 17

在装有搅拌器，氮气进口管和蒸馏管的烧瓶中，加入 770g 的癸二酸，接着在 200°C 的氮气流中，在搅拌的条件下滴加 1001g 的二甘醇胺超过 4 小时。在相同的条件下饱和反应混合物 5 小时。上述滴加和饱和是在氮气流中进行的，直到蒸馏掉附带产生的水。反应完成之后，通过在减压下蒸馏和蒸发除去多余的二甘醇胺，由此得到 1410g (产率 98%) 的粗化合物 (D)。其为白色晶体。由 4510g 的 6.25% 的硫酸钠含水溶液重结晶该晶体，由此得到 1085g (产率：76%) 的化合物 (D)，其为白色晶体。

#### 制备实施例 18

在装有搅拌器，氮气进口管和蒸馏管的烧瓶中，加入 100g 的 8, 13-二甲基-二十烷二酸（“IPS-22”，Okamura Seiyu 的产品），接着在 180 °C 的氮气流中，在搅拌的条件下滴加 61g 的 3-甲氧基丙胺超过 3 小时。在相同的条件下饱和 3 小时之后，在 200°C 下进行 5 小时的进一步饱和。上述滴加和饱和是在氮气流中进行的，直到蒸馏掉附带产生的水。反应完成之后，通过在减压下蒸馏和蒸发除去多余的 3-甲氧基丙胺，由此得到 137g (产率：99%) 的粗化合物 (F)，其为浅黄色的膏状物。蒸馏该粗化合物 (F) (220°C, 0.7-0.3Pa)，由此得到 106g (产率：77%) 的化合物 (F)，其为无色的膏状物。

#### 实验 1

制备皮肤制剂（本发明的产品），其由 33% 的制备实施例 1-18 中的各二酰胺衍生物和 67% 的凡士林所组成。它们对皮肤电导和皲裂的作用以下述方法来评估。为了对照，用相同的方法评估仅仅由凡士林组成的皮肤

制剂（对照产品 1）。表 3 列出结果。

（实验方法）

雇用 10 名 20-50 岁的女性受试者，冬天的时候，她们的面颊发生皲裂。分别将不同的皮肤制剂涂在受试者的右侧和左侧的面颊上 2 周。在涂 2 周之后的第二天，检测下列项目。

（1）皮肤电导

用 37°C 的温水清洗每个受试者的面部。让她们在 45% 温度，20°C 的室内保持 20 分钟，使用皮肤电导计（IBS Co., Ltd. 的产品）测量角质层的含水量。

（2）皮肤皲裂值

用肉眼观察皮肤的皲裂，并根据下列标准评估。每个值是用平均值表示的。

- 0：没有观察到皲裂。
- 1：观察到轻微的皲裂。
- 2：观察到皲裂。
- 3：观察到稍严重的皲裂。
- 4：观察到严重的皲裂。

表 3

皮肤制剂	二酰胺衍生物	皮肤电导	皮肤皲裂值
发明产品 1	化合物 (A)	28	0.6
发明产品 2	化合物 (B)	25	0.9
发明产品 3	化合物 (C)	21	1.0
发明产品 4	化合物 (D)	30	0.5
发明产品 5	化合物 (E)	18	1.0
发明产品 6	化合物 (F)	20	1.2
发明产品 7	化合物 (G)	17	1.1
发明产品 8	化合物 (H)	19	1.3
发明产品 9	化合物 (J)	23	0.8
发明产品 10	化合物 (L)	19	1.3
发明产品 11	化合物 (N)	18	1.5
对照产品 1（仅有凡士林）	-	5	2.7

01-10-19

该结果表示本发明的产品 1-11 较之对照产品在增加角质层的含水量和治疗皮肤皲裂上要好。

## 实验 2

制备本发明的皮肤制剂（本发明的产品），其是由 10% 的制备实施例 1-18 中的各二酰胺衍生物和 90% 的角鲨烷组成的，并用下述实验方法评估透皮吸收和透过表皮的水的损失。为了对照，通过实验评估仅仅由角鲨烷组成的皮肤制剂（对照产品 2）。表 4 列出结果。

### （实验方法）

用没有必需脂肪酸的饲料喂养 Wistar 雄性大鼠，将必需脂肪酸缺乏的大鼠用于本实验中。将必需脂肪酸缺乏的大鼠的背部小心地削下来，每天一次，持续 2 周将各种皮肤制剂涂在其上用于评估。每种皮肤制剂的实验提供有 5 只大鼠组成的一组上。2 周之后，检测下列项目。

#### （1）透过表皮的水的损失

用温水清洗实验大鼠的背部，让大鼠在室内（23°C，45% 湿度）保持 1 小时。用蒸发计测量透过表皮的水的损失。每个测量值均用平均值表示。

#### （2）透皮的水的吸收

在用 37°C 的温水清洗实验大鼠的背部之后，切下它并将其固定在透皮吸收室上，其表皮一侧向上。用磷酸盐缓冲液装满室的下部收集器，直到其表皮一侧上的容器中装有 1mL 含 <sup>14</sup>C-水杨酸的 37KBq 的磷酸盐缓冲液。使其保持 2 小时之后，从下部的收集器中取出 1mL 的磷酸盐缓冲液，测量渗透其中的 <sup>14</sup>C-水杨酸的放射性。每个值均是用平均值表示的。

表 4

皮肤制剂	二酰胺衍生物	透过表皮的水的损失	透皮吸收
发明产品 12	化合物 (A)	12	572
发明产品 13	化合物 (B)	12	558
发明产品 14	化合物 (C)	21	1685
发明产品 15	化合物 (D)	15	997
发明产品 16	化合物 (E)	25	1772
发明产品 17	化合物 (F)	20	1487
发明产品 18	化合物 (G)	16	1096
发明产品 19	化合物 (H)	23	2036
发明产品 20	化合物 (I)	18	1197
发明产品 21	化合物 (J)	21	1490
发明产品 22	化合物 (K)	22	1694
发明产品 23	化合物 (L)	15	705
发明产品 24	化合物 (M)	25	2038
发明产品 25	化合物 (N)	23	1560
发明产品 26	化合物 (O)	27	2476
对照产品 2 (单独的角鲨烷)	-	31	2994

该结果表示本发明的产品 12-26 较之对照产品 2 在抑制透过表皮的水的损失和透皮吸收和治疗皲裂上更好。

### 实验 3

制备具有表 5 所列组分的毛发漂洗剂，由一组 5 位专家根据下述标准评估用最终的毛发漂洗剂处理过之后的毛发触摸感觉和过度的干燥度。结果在表 6 中列出。

(评估标准)

-2: 差

-1: 稍差

01.10.19

0: 不好不坏

+1: 稍好

+2: 好

表 5

组分 (%)	发明产品 27	发明产品 28	发明产品 29	对照产品 3
二硬脂酰二甲基氯化铵	2	2	2	2
丙二醇	3	3	3	3
化合物 (A)	1	-	-	-
化合物 (D)	-	1	-	-
化合物 (F)	-	-	1	-
水	余量	余量	余量	余量

表 6

评估项目	发明产品 27	发明产品 28	发明产品 29	对照产品 3
过度的毛发干燥度	+1.4	+1.2	+1.6	-0.4
良好的触摸感觉	+1.2	+1.6	+1.8	-0.5

与上述表近似，本发明的产品 27-29 较之对照产品 3 在减过度的毛发干燥度和提高毛发的触摸感觉上更好。

#### 实施例 1

用常规的方法制备具有表 7 所列组分的皮肤洗剂。最终的皮肤洗剂显示了极好的预防或治疗破裂的效果。化合物 (A) 和化合物 (F) 显示了极好的溶混性和混合稳定性。

表 7

(组分)	(%)
化合物(A)或化合物(F)	1
甘油一硬脂酸酯	1
乙醇	15
丙二醇	4
异丙基棕榈酸盐	3
羊毛脂	1
对羟基苯甲酸甲酯	0.1
N-脂肪氨基鞘氨醇	1
香料	微量
着色剂	微量
水	余量

实施例 2

用常规的方法制备具有表 8 所列组分的 O/W 面霜。最终的 O/W 面霜显示了极好的预防或治疗皲裂的效果。化合物(D)和化合物(F)显示了极好的溶混性和混合稳定性。

表 8

(组分)	(%)
化合物(D)或化合物(F)	3.5
角鲨烷	2.0
二辛酸新戊二醇酯	3.0
聚氯乙烯(20) 脱水山梨糖醇一硬脂酸酯	2.1
脱水山梨糖醇一硬脂酸酯	0.9
聚氯乙烯硬化的蓖麻油	1.0
(“EMANON CH-40”，Kao Corp. 的产品)	
单异硬脂酰甘油基醚	0.2
86%甘油	5.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.3
水	余量

## 实施例 3

用常规方法制备具有表 9 所列组分的香波。此香波提高了毛发的触摸感觉并预防·治疗头皮的皲裂。化合物 (F) 和化合物 (A) 显示了极好的溶混性和混合稳定性。

表 9

(组分)	(%)
聚氧乙烯 (25) 十二烷基硫酸钠盐	15
椰子油脂肪酸二乙醇酰胺	3
化合物 (A) 或化合物 (F)	2
香料	0.5
着色剂	微量
柠檬酸	微量
水	余量

## 实施例 4

用常规方法制备具有表 10 所列组分的毛发液体。最终的液体组合物给予了毛发极好的定型和易梳理性和良好的触摸感觉。化合物 (D) 和化合物 (F) 显示了极好的溶混性和混合稳定性。

表 10

(组分)	(%)
化合物 (D) 或化合物 (F)	1
聚氧乙烯 (30) 丁基醚	15.0
乙醇	40.0
水	余量
香料	0.3

01.10.19

### 工业实用性

二酰胺衍生物(I)渗透进角质细胞之间的脂层，由此发挥提高(保持·增强)角质层屏障功能和水保留体积的作用；由于这些作用，它们预防或治疗皮肤皲裂并预防皮肤的老化。当把它们涂在毛发上时，它们渗透进毛发中，由此提高它们的保护作用，提高毛发的触摸感觉并预防或治疗头皮的皲裂。此外，它们在基质中具有良好的溶解性和稳定性，并具有极好的混合稳定性，可以低成本有效地制备皮肤制剂。